



ESTUDO DE CASO

Recebido em: 11/2020

Aceito em: 12/2020

Publicado em: 1/2021

Mutação RAD51D e o câncer de mama: relato de caso e achados de literatura

Mutation RAD51d and breast cancer: case report and literature findings

Mutación RAD51d y cáncer de mama: reporte de caso y resultados de la literatura

Paulo Victor Zattar Ribeiro^{1*}, Ana Julia Cordeiro Weissheimer¹, Aline Plucinski¹, Grégori Conte Tondello².

Resumo: Sabe-se que a predisposição genética pode aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento de cânceres. O desenvolvimento do sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a disponibilização mais ampla do painel multigenes relacionados ao câncer de mama. Como por exemplo, o RAD51D que faz parte de um dos 5 parálogos dos genes RAD51 relacionados com o reparo de DNA. Essas são mutações raras e atribuem um maior risco de câncer ovariano e um potencial risco aumentado em câncer de mama triplo negativo. Neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente feminina, saudável, 31 anos. Apresentou nódulo palpável em mama direita e achados ultrassonográficos de BI-RADS 4. A biópsia revelou tumor triplo negativo invasivo da mama e estadiamento pT2pN0M0 (IIA). Após negatividade de alterações moleculares nos genes BRCA1 e BRCA2, decidiu pela realização do NGS. Os dados de sequência foram comparados com a versão GRCh37/hg19 do genoma humano. O mesmo revelou alteração patogênica em heterozigose no gene RAD51D. Ainda não há evidência científica suficiente para afirmar que o gene RAD51D possui relação ao câncer de mama. Inferindo uma necessidade de mais estudos na área.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, Genética, Mutação.

Abstract: It is known that genetic predisposition can increase susceptibility to the development of cancers. The development of new generation sequencing (NGS) has enabled the wider availability of the multigenes panel related to breast cancer. For example, the RAD51D that is part of one of the 5 parallels of the RAD51 genes related to DNA repair. These are rare mutations and attribute an increased risk of ovarian cancer and a potential increased risk in triple negative breast cancer. In this paper, we report the case of a female patient, healthy, 31 years old. She had a palpable nodule in the right breast and ultrasound findings of BI-RADS 4. The biopsy revealed an invasive triple negative tumor of the breast and staging pT2pN0M0 (IIA). After negativity of molecular changes in the BRCA1 and BRCA2 genes, she decided to perform the NGS. Sequence data were compared with the GRCh37 / hg19 version of the human genome. The same revealed a pathogenic alteration in heterozygosity in the RAD51D gene. There is still insufficient scientific evidence to state that the RAD51D gene is related to breast cancer. Inferring a need for further studies in the area.

Keywords: Breast neoplasms, Genetics, Mutation.

Resumen: Se sabe que la predisposición genética puede aumentar la susceptibilidad al desarrollo de cánceres. El desarrollo de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido una mayor disponibilidad del panel de múltiples genes relacionado con el cáncer de mama. Por ejemplo, el RAD51D que forma parte de uno de los 5 paralelos de los genes RAD51 relacionados con la reparación del ADN. Estas son mutaciones

¹ Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville – SC. *E-mail: paulovzattar@gmail.com

² Hospital Mãe de Deus (HMD), Porto Alegre – RS.

raras y atribuyen un mayor riesgo de cáncer de ovario y un posible aumento del riesgo de cáncer de mama triple negativo. En este trabajo presentamos el caso de una paciente, sana, de 31 años. Presentaba nódulo palpable en mama derecha y hallazgos ecográficos de BI-RADS 4. La biopsia reveló un tumor invasivo triple negativo de mama y estadificación pT2pN0M0 (IIA). Tras la negatividad de los cambios moleculares en los genes BRCA1 y BRCA2, decidió realizar la NGS. Los datos de la secuencia se compararon con la versión GRCh37 / hg19 del genoma humano. El mismo reveló una alteración patogénica en heterocigosidad en el gen RAD51D. Aún no hay evidencia científica suficiente para afirmar que el gen RAD51D está relacionado con el cáncer de mama. Inferir la necesidad de realizar más estudios en el área.

Palabras clave: Neoplasias de mama, Genética, Mutación.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que o aumento da incidência do câncer de mama, nos últimos anos, em países desenvolvidos e em desenvolvimento vem sendo responsável pela principal causa de mortalidade entre as mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos de idade. Dados mostram que são estimados 1,7 milhões de novos casos de câncer de mama por ano no mundo. Resultando em 25% de todos os subtipos de neoplasias, sendo o segundo câncer mais comum na população mundial (FERLAY J, et al., 2015). Além disso, diversos fatores de risco estão relacionados com a elevada prevalência da doença, sendo eles: idade aumentada, histórico familiar, aspectos de estilo de vida, sexo feminino e entre outros (MAJEED W, et al., 2014).

Tendo isso em vista, um dos principais desafios em relação ao câncer de mama é a heterogeneidade entre os diversos subtipos (POLIAK K, et al., 2011). Infere-se ao fato de que a carcinogênese resulta de múltiplas etapas e pode envolver dezenas, até centenas, de genes, por meio de mutações gênicas, quebras e perdas cromossômicas, amplificações gênicas, instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos. Todavia, sabe-se que os principais grupos de genes envolvidos nesse processo são: os proto-oncogenes, os genes supressores de tumor e os genes relacionados ao reparo do DNA (DINE J, et al., 2013).

Algumas características estão associadas mais especificamente ao câncer hereditário, como: idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia em um mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas (SUN YS, et al., 2017). Tendo isso em vista, sabe-se que a idade é um dos fatores de risco atuais mais importantes para o câncer de mama, sendo que em 2016 99,3% e 71,2% dos óbitos por neoplasias de mama nos Estados Unidos eram de mulheres acima de 40 e 60 anos, respectivamente (SIEGEL RL, et al., 2017).

O conhecimento da mutação patogênica permite estimativas de risco, detecção precoce e estratégias diferenciadas de tratamento. O desenvolvimento do sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a disponibilização mais ampla do painel multigenes relacionados ao câncer de mama. Como por exemplo, o RAD51D que faz parte de um dos 5 parálogos dos genes RAD51 (RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2 e XRCC3) relacionados com o reparo de DNA. Essas são mutações raras e atribuem um maior risco de câncer ovariano e um potencial risco aumentado em câncer de mama triplo negativo (SONG H, et al., 2015).

Sabe-se que aproximadamente 40% das neoplasias de mama geneticamente determinadas possuem relação com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 (COBAIN E, et al., 2016). Sendo que a relação genética germinativa ocorre por duas diferentes mutações genéticas, sendo a região 17q.21.31 relacionada ao gene BRCA1 e a região 13q13.1 relacionada ao gene BRCA2. Além de diversas outras mutações que estão sendo identificadas. Dessa forma, as variabilidades genéticas contribuem significativamente para os desafios de possíveis tratamentos específicos (GONÇALVES R, et al., 2014)

Além do câncer de mama, portadores de mutações no gene BRCA1 também são susceptíveis ao desenvolvimento de câncer de ovário e próstata, enquanto mutações no gene BRCA2 elevam o risco para câncer de mama em indivíduos de ambos os sexos, e em outros sítios como ovário, próstata, pâncreas, estômago e vias biliares (HUEN MS, et al., 2010).

O BRCA1, especificamente, tem papel na regulação da expressão gênica interagindo com inúmeros outros genes (BARD1, BRCA2, CHK1 e RAD51) e atuando como supressor tumoral importante na transcrição do

DNA. Sendo importante ressaltar que 5 há 10% de todas as neoplasias de mama são causadas por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (BALMANA J, et al., 2011). Sendo que nas neoplasias hereditárias esse valor aumenta para 20 há 25% (PALUCH S, et al., 2016)

Além disso, os genes ou biomarcadores de câncer de mama com penetração moderada são: CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, RAD51C, RAD51D e BARD1. Para esses genes, não há diretrizes padronizadas para o gerenciamento de risco de outros cânceres. A recomendação de triagem deve ser estabelecida com base nas histórias pessoais e familiares do paciente. Portanto, esse trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente com câncer de mama triplo negativo e mutação gênica confirmada no gene RAD51D (MICHAEL F, et al., 2016).

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente feminina, 31 anos, hígida, com alimentação saudável e praticante de exercícios físicos. Refere menarca aos 12 anos e nega história prévia de doenças. Nega uso contínuo de contraceptivo oral combinado ou uso de dispositivos intrauterinos. Histórico gestacional de nenhuma gestação prévia e/ou abortos. Refere histórico familiar de câncer de mama na bisavó. Assim como, refere histórico familiar de câncer também HER2+ metastático para o cérebro, fígado e pulmão em mãe aos 40 anos.

Apresenta-se com nódulo palpável em mama direita, durante consulta com o médico ginecologista. A ultrassonografia inicial relatou nódulo, sólido, ovalado, hipoecoico, lobulado, medindo 0,9 x 1,0 x 1,3 no quadrante súperolateral da mama direita (11 horas), distando 10,5 cm da papila e 0,3 cm da pele. Esses achados foram classificados como BI-RADS 4. A mamografia realizada posteriormente confirmou estes achados. Optou-se pela realização inicial da punção com agulha fina que revelou presença de carcinoma ductal invasor, moderadamente diferenciado, grau II. Sendo a paciente encaminhada para acompanhamento com a oncologia clínica. Após, a imunohistoquímica indicou um painel negativo para RE, RP, HER-2, P53 e positivo em 60% dos núcleos das células neoplásicas para Ki-67.

Dessa forma, optou-se pela mastectomia parcial do quadrante superior da mama direita e retirada de 3 linfonodos axilares sentinelas. O estadiamento foi confirmado por tomografia de tórax, abdome, pelve e cintilografia óssea em pT2pN0M0, estágio II-A. A paciente foi encaminhada para o geneticista clínico devido baixa idade e presença de histórico familiar. O mesmo optou pela realização de testes para detecção de alterações moleculares nos genes BRCA1 e BRCA2, os quais vieram negativos.

Devido a isso e a vontade da paciente em maior investigação, decidiu-se pela realização do sequenciamento de nova geração. Os dados de sequência foram comparados com a versão GRCh37/hg19 do genoma humano. O mesmo revelou alteração patogênica RAD51D C.694C>T p. Arg232 em heterozigose além de mutação MUYTH C.650G>A p Arg217 HIS - VUS. O esquema de quimioterapia proposto foi adjuvância de esquema quimioterápico de doxorubicina e ciclofosfamida, sendo feito quatro ciclos associados com paclitaxel semanal.

Durante o segundo ciclo, a mesma compareceu ao pronto socorro com febre, mialgia e inapetência. Após realização do hemograma, conclui-se diagnóstico de neutropenia febril e administração imediata de antibioticoprofilaxia. Resolução favorável da infecção e alta hospitalar após uma semana. Os ciclos posteriores de quimioterapia ocorreram sem intercorrências.

Depois de concluídos e após novo aconselhamento genético, a paciente optou por mastectomia profilática da mama direita. Atualmente, a paciente aguarda para mastectomia profilática também da mama esquerda. Em aconselhamento genético recomendou-se seguimento do tratamento por meio da retirada dos ovários aos 40 anos, também como medida preventiva. Portanto, optou-se por fazer a congelamento dos óvulos, tendo em vista que a paciente ainda não possui filhos.

DISCUSSÃO

Em relação ao câncer de mama triplo negativo, subtipo apresentado pela paciente, sabe-se que o mesmo se caracteriza por não expressar receptor de estrogênio e progesterona, nem a proteína HER2.

Apresentando-se como uma neoplasia mais agressiva e que não responde a terapias endócrinas e agentes direcionados disponíveis atualmente. Dessa forma, este subtipo apresenta uma maior incidência de metástase visceral do que óssea, maior risco de metástase cerebral, maior índice de recidiva e idade de início precoce quando comparado com outros subtipos (CAO L e NIU Y, 2020). Fatores estes que contribuem para a importância da análise genética em cânceres de mama triplo negativos, como apresentado pela paciente do nosso caso clínico.

Além disso, sabe-se ainda que existem muitas características fenotípicas e moleculares do tumor triplo negativo em comum com tumores portadores da mutação BRCA1. Ambos são negativos para receptores de estrogênio, possuem alto grau nuclear, alta coloração Ki-67, expressão de CK 5/6 e expressão de EGFR. Dessa forma, a mutação BRCA1 constitui um DNA mais propenso a erros, o que resulta em instabilidade genômica e, conseqüentemente, em uma predisposição ao câncer (AYSOLA K, et al., 2013)

Quando submetidos ao teste microarray de agrupamento por análise de dados de expressão de RNA, os tumores BRCA1 segregam fortemente com tumores triplo-negativos, o que sugere vias cancerígenas similares. Dessa forma, os tumores triplo negativos são caracterizados pela sua maior agressividade, perfil molecular distinto e baixa viabilidade de terapias moleculares (AYSOLA K, et al., 2013)

Ressalta-se que não encontramos evidência semelhante para mutações no gene RAD51D, indicando uma maior necessidade de estudos na área e a possível correlação deste com o subtipo triplo negativo, apresentado pela paciente do caso em questão. Ademais, em um recente estudo, com 65.057 mulheres observou apenas cinco variantes patogênicas - após exclusão de BRCA1, BRCA2 e genes síndromicos - associadas à risco alto ou moderadamente alto de câncer de mama: ATM, BARD1, CHECK2, PALB2 e RAD51D (COUCH FJ, et al., 2017).

Dessa forma, em relação a mutação explanada pelo caso clínico sabe-se que os genes RAD51C e RAD51D estão envolvidos na via FA-BRCA1/2 (SONG H, et al., 2015). Tendo isso em vista, sabe-se que a maior acessibilidade ao sequenciamento de nova geração, associado com uma maior abrangência de estudos na oncogenética, possibilita medidas preventivas para mutações e síndromes de pré-disposição ao câncer.

Em relação às mutações em genes BRCA1 e BRCA2, tais medidas já existem. De acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), mulheres que apresentem uma dessas mutações devem ser submetidas a um protocolo de vigilância, que inclui: exame clínico das mamas a cada 6 a 12 meses e ressonância magnética (MRI) anual da mama, a partir dos 25, mamografia anual, começando aos 30 anos, e ultrassonografia transvaginal anual e concentração sérica de CA-125, embora de benefício incerto, começando na idade de 30-35 anos (DALY MB, et al., 2020).

Além disso, deve-se avaliar a oportunidade de uma mastectomia redutora de risco bilateral e de uma salpingo-ooforectomia redutora de risco bilateral, normalmente entre 35 e 40 anos e após a conclusão da gravidez. Em relação à abordagem terapêutica, pacientes com variantes da linha germinativa BRCA1 e BRCA2 podem se beneficiar do tratamento com inibidores da poli-adenosina-difosfato ribose polimerase (PARP), que atua por meio do mecanismo de letalidade sintética. Além disso, alterações somáticas de BRCA1 e BRCA2 estão presentes em muitos cânceres esporádicos e mesmo esses tumores podem ser tratados com inibidores de PARP, tendo as mesmas características moleculares dos cânceres hereditários (LORD CJ e ASWORTH A, 2017).

Tais comentários são importantes, visto que tratamentos e medidas profiláticas existem e devem ser abordadas e discutidas com os pacientes portadores de tais mutações. Dessa forma, em relação à mutação RAD51D, presente no caso clínico, tais protocolos ainda não possuem evidências científicas suficientes. No caso em questão, optou-se pelo congelamento dos óvulos e posteriormente realização da ooforectomia bilateral.

Devido ao conhecimento de que mutações em tal gene são raras e atribuem um maior risco de câncer ovariano e um potencial risco aumentado de câncer de mama triplo negativo, assim como da paciente em questão. Portanto, conclui-se que a mutação no RAD51D já possui risco cumulativo comprovado para câncer de ovário, sendo aproximadamente 1% e com aumento para 14% aos 80 anos (SONG H, et al., 2015).

Até o presente estudo, ainda não há evidências científicas para afirmar o aumento do risco cumulativo de câncer de mama em mulheres portadoras de mutação RAD51D (SUSZYNSKA M, et al 2019). Ainda em relação às mutações no gene RAD51D, sabe-se que apesar da sua raridade, dados inferem que o conhecimento de tal fato é importante para parentes do sexo feminino dos pacientes afetados. Determinando, por exemplo, que tais indivíduos possam tomar decisões informadas sobre suas possíveis opções preventivas e de rastreio precoce (KONSTANTA I, et al., 2018).

Ressalta-se ainda que o acompanhamento da paciente do caso clínico aqui apresentado, foi realizado de forma interdisciplinar, o que contribuiu para que a mesma pudesse decidir sobre uma medida profilática que, no seu caso, foi a decisão de congelamento dos óvulos e posterior ooforectomia bilateral. Tal fato mostra que o diagnóstico pela ginecologia, aliado ao tratamento proposto pela oncologia e posterior aconselhamento pela genética médica, foram de suma importância para o desfecho atualmente favorável do caso clínico em questão.

Tendo em vista o aumento da importância da oncogenética e medicina de precisão, acreditamos que mutações de moderada penetrância também devem ser estudadas e analisadas com mais afinco. Como conclusão, advogamos que existe uma necessidade de maiores estudos em prol de determinar uma possível associação entre a mutação RAD51D e o câncer de mama. Contribuindo, no futuro, para elaboração de condutas profiláticas e terapêuticas para indivíduos portadores de tal mutação. Além disso, acreditamos que se faz importante ressaltar as múltiplas utilidades proporcionadas pelo sequenciamento de nova geração e todas as suas vertentes. Concomitante com a importância da genética e acompanhamento interdisciplinar às pacientes portadoras de tumores de mama. Dessa forma, o presente estudo de caso pretende instigar que maiores pesquisas sejam realizadas na área e mais dados científicos sobre correlação epidemiológica sejam propagados.

REFERÊNCIAS

1. AYSOLA K, et al. Triple Negative Breast Cancer - An Overview. *Hereditary genetics: current research*. 2013;2013(Suppl 2):001.
2. BALMANA J, et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):31–34
3. CAO L, NIU Y. Triple negative breast cancer: special histological types and emerging therapeutic methods. *Cancer Biol Med*. 2020;17(2):293-306.
4. COBAIN E, et al. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Seminars in Oncology*, 43(5), 528–535.
5. COUCH FJ, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-1196.
6. DALY MB, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(4): 380-391.
7. DINE J, et al. Mouse models of BRCA1 and their application to breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev*. 2013; 32:25–37.
8. FERLAY J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 1; 136(5): E359-86.
9. MICHAEL F, et al. Genomic Biomarkers for Breast Cancer Risk / *AdvExp Med Biol*. 2016; 882: 1–32.
10. GONÇALVES R, et al. New concepts in breast cancer genomics and genetics (2014). *Breast Cancer Research*, 16(4), 460.
11. HUEN MS, et al. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Feb;11(2):138-48.
12. KONSTANTA I, et al. Contribution of RAD51D germline mutations in breast and ovarian cancer in Greece. *J Hum Genet*. 2018;63(11):1149-1158.
13. KUBISTA M, et al. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *BRCA1 and differentiation. Mutat Res*. 2002;512(2-3):165-72.
14. LORD CJ, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017; 355:1152–1158.
15. MAJEED W, et al. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *APJCP*. 2014; 15:3353–3358
16. SIEGEL RL, et al. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
17. SONG H, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J ClinOncol* 2015; 33:2901.
18. SUN YS, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences* 2017; 13(11): 1387-1397.
19. SUSZYNSKA M, et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(2):452–462.
20. PALUCH S, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016; 27:103–110.
21. POLYAK K, et al. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011; 121(10): 3786-3788.